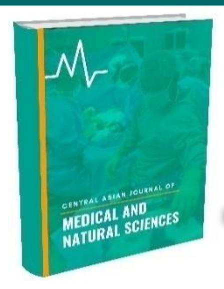
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 03 | May- Jun 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Вопросы Патогенеза Опорно-Двигательных Осложнений Акромегалии

1. **Халимова Замира Юсуповна**
2. **Холова Дилором Шарифовна**
3. **Сафарова Шохсанам Машариповна**
4. **Мехманова Сурайё Убайдуллаевна**
5. **Иномова Гульмира Кахрамонжон кизи**

Received 23th Apr 2022,
Accepted 25th May 2022,
Online 18th Jun 2022

[1, 2, 3,4,5] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз им. Академика Я.Х.Туракулова, г.Ташкент

Аннотация: Патогенез опорно-двигательных осложнений (ОДО) акромегалии сложен, при этом в нём задействованы и избыток гормона роста/инсулиноподобного гормона роста-1 (ГР/ИФР-1) и вторичные дегенеративные изменения. Известно, что при акромегалии происходит нарушение костного обмена с повышением резорбтивных процессов, по сравнению с синтезом. Несмотря на достаточно высокую частоту костно-мышечных проявлений при акромегалии и на то, что почти у всех больных акромегалией развиваются объективные или субъективные признаки артропатии, данные о них остаются спорными. Ранняя диагностика и правильно выбранное лечение, как залог предотвращения развития необратимых осложнений и улучшения качества жизни больных, страдающих этими заболеваниями, остаются приоритетной задачей современной эндокринологии, требующей своей реализации.

Ключевые слова : патогенез, акромегалия, опорно-двигательные осложнения .

Вопросы диагностики и лечения костно-суставных осложнений при акромегалии, в том числе, и частота подверженности людей данному заболеванию в глобальном масштабе, достаточно широко представлены в работах ряда зарубежных специалистов. Вместе с тем, увеличение комплекса патологических, необратимых осложнений в опорно-двигательной системе, несомненно, оказывают безусловное влияние на активность больных, способы лечения, и, что особенно важно, на летальность. Здесь первоочередной задачей выступает выявление и изучение частоты костно-суставных осложнений и влияющие на их развитие факторов риска, ранняя диагностика и разработка эффективных методов лечения.

Акромегалия - тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической гиперсекрецией гормона роста у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [1,48]. Общая заболеваемость акромегалией составляет приблизительно 3,3

случая/миллион населения в год, при этом её распространённость составляет от 58 до 130 случаев/миллион населения [8,14,43]. В Узбекистане частота акромегалии составляет 1,6 на 100 000 населения [6,70].

По данным различных исследований время от момента появления первых симптомов акромегалии до установления диагноза варьирует от 3 до 25 лет, составляя в среднем 4,5-5 лет [43,65]. В Узбекистане этот показатель составляет от 3 до 6 лет [6, 70]. Возраст при постановке диагноза и продолжительность заболевания, являются определяющими факторами исхода заболевания, отражающими воздействие высоких уровней циркулирующих ГР и ИФР-1 [9,38].

Задержка установления диагноза и, как следствие, длительная хроническая гиперсекреция ГР/ИФР-1 приводит к развитию тяжелых, зачастую необратимых осложнений заболевания, способствующих росту смертности [7,15,21]. Частота смертности больных акромегалией превышает в 4-5 раз таковую в контрольной популяции [56]. Наиболее частыми причинами смертности при акромегалии являются более высокая распространенность гипертонии, гипергликемии или диабета, кардиомиопатии и апноэ сна [24,25,29,56]. Поэтому своевременная диагностика и лечение осложнений заболевания имеют решающее значение для обеспечения благоприятного долгосрочного исхода этого хронического заболевания [29].

Благодаря внедрению национальных регистров, значительно улучшились сбор данных пациентов, обмен знаниями и стандартизация медицинской практики для обеспечения оптимального мониторинга и лечения. Так, имеются данные более 20 национальных регистров акромегалии, в которые включены более 16 000 пациентов [37,38]. По данным этих регистров, средний возраст установления диагноза составляет 45,2 года, макроаденомы встречается в 75% случаев и доля прооперированных пациентов (>80%) со временем не изменилась, а использование радиотерапии уменьшилось, в то время как использование медикаментозной терапии возросло. При этом, по уровню ИФР-1 акромегалия контролируется у 61,3% пациентов [38]. Но, вместе с тем существует проблема осложнений заболевания, которые очень часто носят необратимый характер и сохраняются, несмотря на достижение ремиссии. Сбор данных об осложнениях, по данным этих авторов, в национальных регистрах гораздо менее полон, чем сбор данных об эпидемиологии, контроле за заболеваниями или стратегиях лечения [38].

В 2019г в Узбекистане по результатам национального регистра была впервые проведена оценка эпидемиологической ситуации по акромегалии за последние 12 лет. При этом, авторами изучена частота не только самого заболевания, но и ее осложнений, взаимосвязь их развития с полом, возрастом и продолжительностью гиперсекреции ГР [6, 70]. Но, в то же время остаются нерешенными такие вопросы, как улучшение ранней диагностики и терапии каждого из осложнений. Это поможет уменьшить инвалидизацию и улучшить качество жизни пациентов с акромегалией.

В последнем консенсусе по диагностике и лечению осложнений акромегалии подчеркивается, что диагностика и лечение осложнений болезни являются критическими для обеспечения благоприятного долгосрочного результата для данного хронического заболевания [4,56]. При этом особое значение придается ОДО акромегалии, которые составляют примерно 75% [30] и, являясь причиной инвалидности, могут влиять на многие аспекты повседневной жизни. ОДО являются одним из ключевых осложнений акромегалии, значительно ухудшающих качество жизни в активной стадии заболевания и в ряде случаев сохраняющихся при достижении ремиссии акромегалии. Ранняя диагностика ОДО акромегалии необходима для раннего и агрессивного лечения, чтобы снизить риск артропатии, поскольку изменения суставов и хрящей зачастую необратимы [13,34].

ОДО наблюдаются у большинства больных акромегалией. Между предполагаемым началом развития акромегалии и появлением признаков поражения костей проходит около 5-10 лет [22,24]. Имеются сообщения, что ранние признаки поражения костной системы могут отмечаться у больных и с небольшой продолжительностью заболевания [71]. Подтвержденные рентгенографическими методами изменения в периферических суставах обнаруживаются более, чем у 50% больных акромегалией [2,20]. Костно-суставные (КС) проявления акромегалии являются наиболее частыми осложнениями и могут обнаруживаться у значительной части больных. Эти осложнения способны снижать качество жизни больных. Авторы Biermasz N. R с соавт. (2016 г.) считают, что наличие таких осложнений оказывают значительное влияние на качество жизни больных акромегалией, что отражается в значительном снижении физического. психического и общего состояния больного [18].

ГР и ИФР-1 являются регуляторами гомеостаза костей на протяжении всей жизни человека [5]. Продольный рост костей определяется пролиферацией хондроцитов и дифференциацией в эпифизарной пластине роста длинных костей, что приводит к образованию эндохондриальной кости [12,20]. Вновь сформированный хрящ захватывается кровеносными сосудами и моделируется в костные трабекулы. Этот процесс, называемый эндохондральным окостенением, регулируется генетическими и гормональными факторами, клеточной средой и питанием [39]. В процессе эмбрионального развития ИФР-I и ИФР-II являются ключевыми детерминантами роста, действующими независимо от ГР [39]. Постнатально и в течение всего периода полового созревания ГР и ИФР-I играют важнейшую роль в определении продольного роста скелета [39].

Кроме влияния на продольный рост, ГР и ИФР-I являются анаболическими гормонами и способны регулировать моделирование и ремоделирование костной ткани. Моделирование костной ткани - это временно регулируемый процесс скоординированной резорбции костной ткани и формирования костной ткани [39]. Костная ремоделяция необходима для поддержания гомеостаза кальция и удаления потенциально поврежденной кости. Моделирование костей происходит в основном во время роста. В отличие от костного ремоделирования, костное моделирование представляет собой процесс формирования несвязанной кости и резорбции кости [39]. Часто он регулируется механическими силами и служит для поддержания формы и массы кости. ГР и ИФР-I оказывают анаболическое воздействие на трабекулярную и кортикальную кость [41]. Анаболический эффект ГР и ИФР-I в костях важен для приобретения костной массы в подростковом возрасте и, возможно, для поддержания скелетной архитектуры во взрослой жизни [41]. ГР стимулирует продольный рост костей, предполагая либо прямое воздействие ГР на хондроциты, либо эффект, опосредованный локальным ИФР-I [12] (рис. 1.).

Несмотря на то, что ГР может оказывать прямое воздействие на клетки линии остеобластов, большинство эффектов в остеобластах и костеобразовании опосредуется ИФР-I, синтезированной в печени под влиянием ГР [55]. Во время ремоделирования костной ткани, костное образование соединяется с костной резорбцией, так что костные остеобласты заполняют поверхности рассасывающейся кости новым синтезированным матриксом [12]. Остеобластические сигналы необходимы для инициирования резорбции кости, так что резорбция и формирование костной ткани являются высококоординированными процессами, а агенты, направленные на остеобласты, могут влиять на формирование и функцию остеокластов [28,51,52].

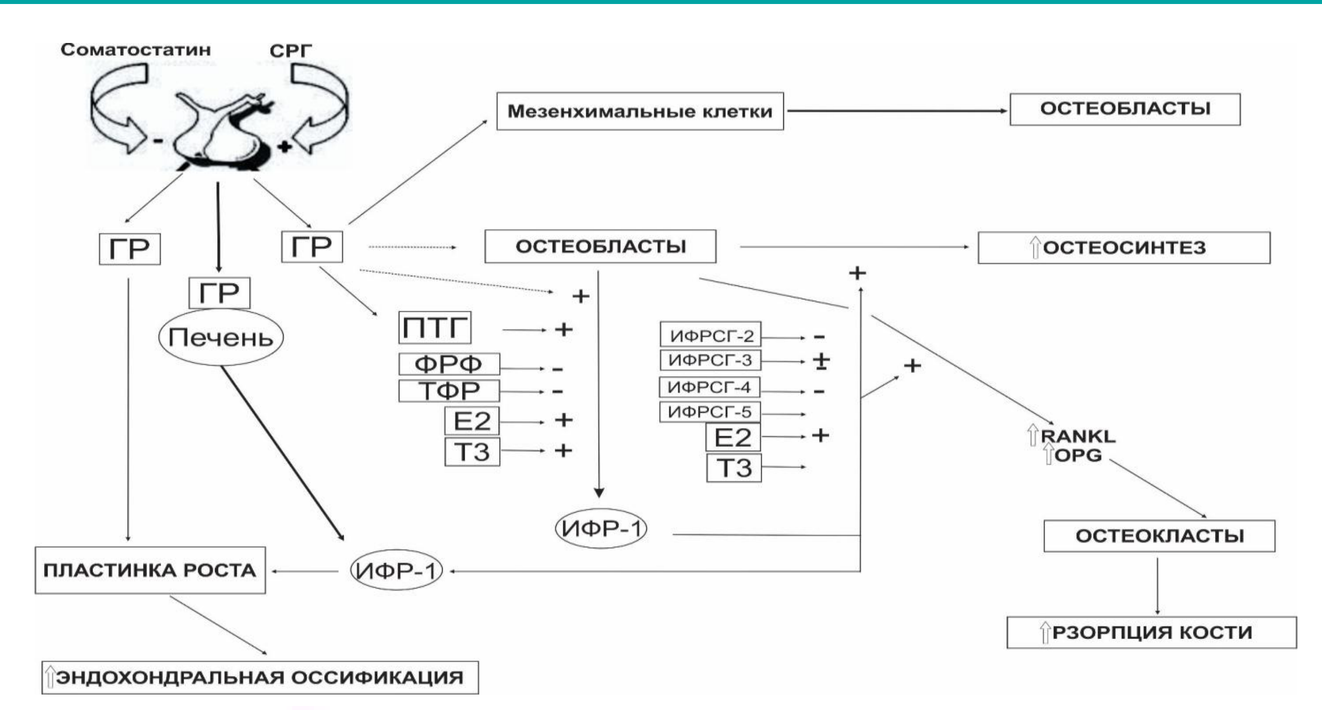


Рис.1. Влияние ГР и ИФР-I на кость.

---> не всегда демонстрируемый эффект; > незначительный стимулирующий эффект; >мажорный стимулирующий эффект. ФГФ- фактор роста фибробластов; Е2- эстрадиол; ОПГ- остеопротегерин [12].

Таким образом, ГР человека и основной медиатор эффектов его стимуляции ИФР-1 играют важную роль в регуляции метаболизма костной ткани и, если известно, что недостаточность ГР у взрослых людей вносит свой вклад в такое явление, как потеря костной массы и развитие остеопороза, но влияние избытка ГР на состояние костей остаётся неясным [49,68].

Патогенез ОДО акромегалии сложен, при этом в нём задействованы и избыток ГР/ИФР-1 и вторичные дегенеративные изменения.

При акромегалии происходит нарушение костного обмена с повышением резорбтивных процессов, по сравнению с синтезом [51]. О преобладающем влиянии избытка ГР на резорбцию кости сообщалось в нескольких исследованиях по оценке биохимических маркеров костного обмена [61]. Увеличение костного обмена напрямую связано с уровнями ГР и ИФР-I [16]. Увеличение костного ремоделирования связано с действием ИФР-I на индукцию RANKL, приводящую к усиленному остеокластогенезу [23, 61]. Избыток ГР и ИФР-1 приводит к активации остеобластов, происходит повышение уровня остеопротегерина, который, в свою очередь, блокирует активацию остеокластов [3, 40]. Эти процессы могут приводить как к повышению, так и к снижению минеральной плотности кости (МПК).

Анализируя экспрессию генов в образцах сфеноидной костной ткани испытуемых с акромегалией, Belaya Z. с соавт. (2018) предположили, что избыток ГР может вызвать приверженность мезенхимальных стволовых клеток к хрящам или адипоцитам, а не к зрелым остеобластам [16]. Можно предположить, что акромегалоидная остеопатия и артропатия имеют общие патофизиологические механизмы (рис. 2), как это предлагается у лиц с сопутствующим остеоартрозом и остеопорозом [41,50].

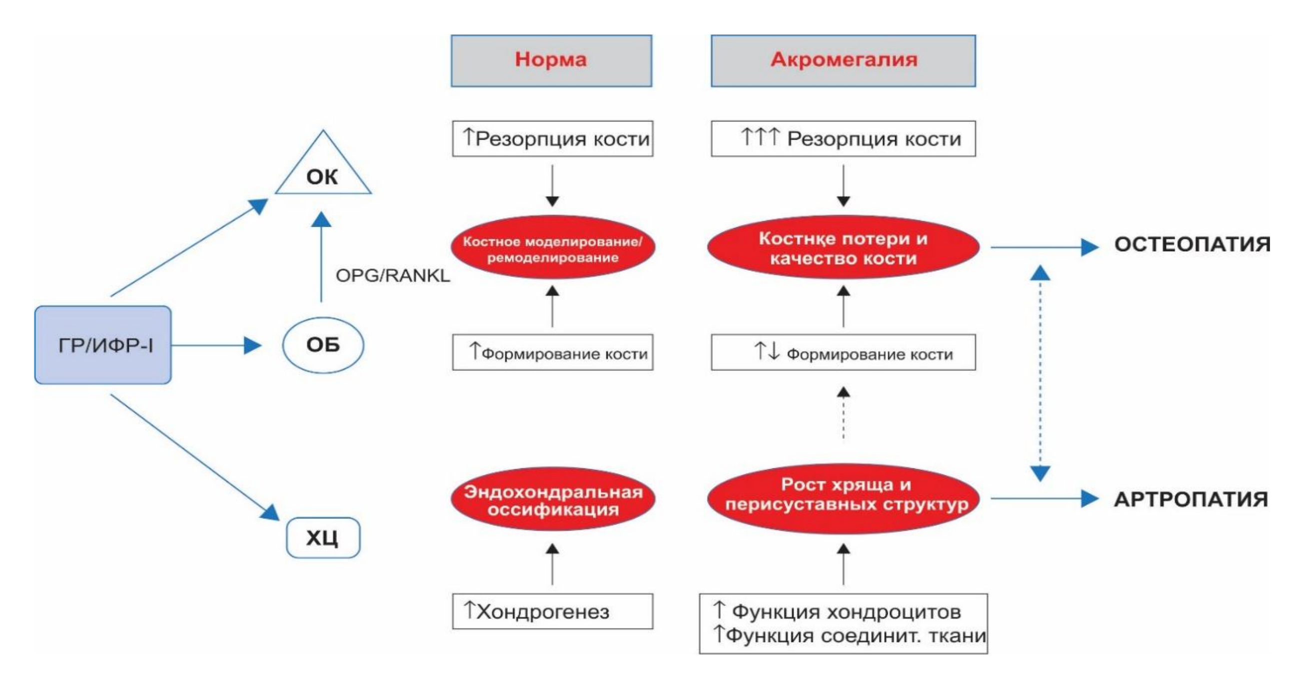


Рис.2. Влияние ГР и ИФР-I на костные клетки и хрящи в физиологии и при акромегалии. (Примечание: Ц, хондроцит; ОВ, остеобласт; ОК, остеокласт; ОПГ, остеопротегерин; RANKL, Рецепторный активатор ядерного фактора kappa-B лиганд).

Увеличение костного обмена при акромегалии может привести к потере костной ткани и аномалиям в ее структуре [44]. Аномалии в структуре костной ткани встречаются и у пациентов с акромегалией. Действительно, фундаментальные исследования Lim SV с соавт (2015) с использованием гистоморфометрического анализа показали увеличение трабекулярной и кортикальной костной массы и высокую активность остеокластов и остеобластов на уровне тканей у пациентов с акромегалией [44]. Dalle Carbonare с соавт. (2018) недавно описал снижение объема трабекулярной кости, которая была пористой у субъектов с акромегалией по сравнению с субъектами без акромегалии [26]. Madeira M. с соавт. (2013) сообщили о снижении трабекулярной плотности и объема трабекулярной кости/ткани в дистальной берцовой кости у испытуемых пациентов с акромегалией. Эти структурные изменения тесно коррелировали с гонадальной функцией обследуемых [45]. Однако последующая работа показала аномалии в микроструктуре и прочности трабекулярной кости у пациентов с активной акромегалией даже при нормальной гонадной функции [36,42,47,63]**.**

Патофизиология ОДО при акромегалии состоит из нескольких этапов. На начальной стадии избыток ГР стимулирует локальное продуцирование ИФР-1 в хряще, который в сочетании с повышенными уровнями циркулирующего ИФР-1 даёт репликацию и гиперфункцию суставных хондроцитов и повышает синтез матрикса. Хрящ начинает утолщаться, что ведёт к расширению суставного пространства, изменению нормальной геометрии сустава и гипермобильности суставов [20,66] (рис.3).

При рентгенологических исследованиях могут выявляться расширение суставного пространства и гипертрофия околосуставной мягкой ткани. ГР также стимулирует гиперфункцию клеток соединительной ткани, что ведёт к росту околосуставных структур, при этом синовиальная гипертрофия усугубляет механическую нагрузку на сустав. На этой стадии артропатия может быть обратимой контролированием гиперсекреции ГР и ИФР-1 [13].

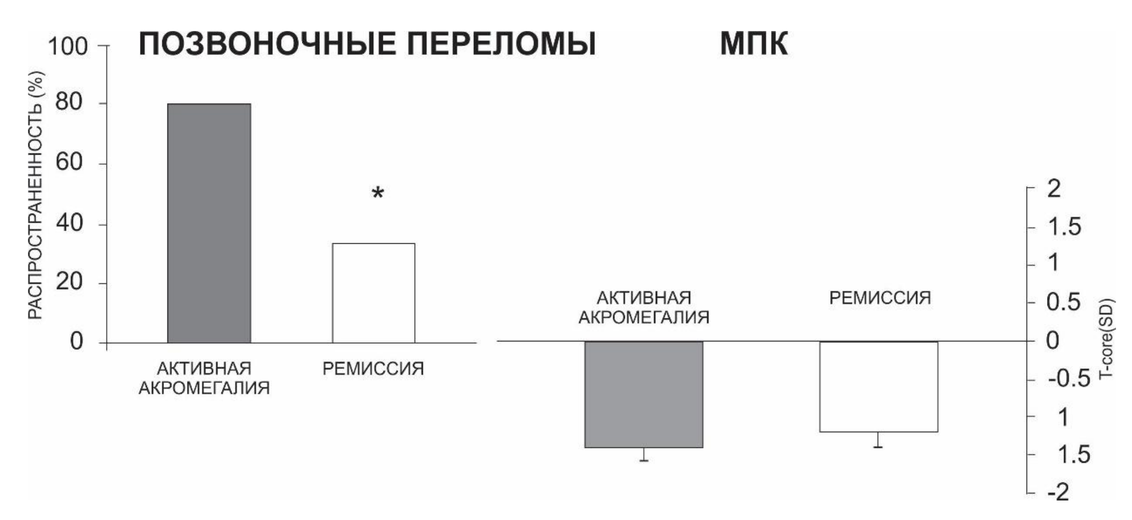


Рис. 3. Различия в частоте переломов и МПК в зависимости от активности болезни. (*- P < 0,05)[66].

При акромегалии наблюдается усиление костного метаболизма, обусловленное изменениями уровня кальция и гистоморфометрии костей [23]. Биохимические маркеры костного образования и резорбции кости увеличиваются, но маркеры резорбции кости увеличиваются непропорционально по отношению к маркерам костного образования, и их увеличение может отражать степень наблюдаемой потери костной ткани. Сывороточные уровни ГР и ИФР-I коррелируют с маркерами костной резорбции, тогда как только циркулирующие уровни ИФР-I коррелируют с маркерами формирования [23]. В сыворотке крови при активной акромегалии повышаются концентрации паратгормона (ПТГ), 1,25-дигидроксивитамина D3, кальция и фосфора. ГР стимулирует паращитовидную железу и может влиять на секрецию ПТГ [35]. Согласно данным Mazziotti G. с соавт (2019) активная акромегалия связана с легкой гиперфосфатемией и склонностью к гиперкальциемии и гиперкальциурии [23], что тесно связано с повышенным всасыванием кальцитриол-стимулированного фосфата и кальция в кишечнике и прямым антифосфатурическим действием ИФР-I [35].

Несмотря на стимулирующее действие ГР и ИФР-I на активацию витамина D почками, гиповитаминоз D встречается у пациентов с акромегалией последовательно [10, 35]. Есть данные Seeman E с соавт. (2013), свидетельствующие о более низкой периферической биодоступности витамина D в акромегалии из-за увеличения сывороточного уровня связывающего витамина D белка [11,54].

Артропатия является наиболее частым симптомом и причиной жалоб больных акромегалией при установлении диагноза, являясь наиболее частой и серьёзной причиной заболеваемости и инвалидизации. Артропатии при акромегалии акральные выявляются у 70% больных акромегалией уже на момент установления диагноза [13,17]. При артропатии у больных акромегалией поражаются как суставы осевого скелета, так и периферические суставы, а сама артропатия может быть самым ранним симптомом заболевания. Наиболее часто поражаются бедра, плечи, колени, кисти рук и локти [13,71].

По мере усугубления акромегалии артропатия становится необратимой. Изменившаяся геометрия сустава становится причиной постоянной внутрисуставной травмы и предрасположенности к образованию шрамов, кист и остеофитов с дальнейшим ухудшением геометрии сустава. На этой стадии заболевание приобретает признаки дегенеративного заболевания суставов, остеоартроза. Суставные щели сужаются развиваются типичные для этой стадии заболевания остеофитоз и кисты [67].

Значительные изменения претерпевает и позвоночник: расширяются межпозвонковые пространства, увеличиваются позвонки, образуются остеофиты, что является следствием эндохондрального и субсвязочного роста позвоночных костей [22]. Colao A. с соавт. (2013) отмечали нормальную мобильность позвоночника и повышенную общую мобильность позвоночник + бедро у больных по сравнению с лицами того же возраста в контроле. В данном исследовании с участием 54 больных акромегалией при установлении диагноза авторы обнаружили сниженную мобильность позвоночника у 30 больных (55,6%) и 10 лиц в контроле (18,5%), тогда как 39 больных (72,2%) и 16 лиц в контроле (29,6%) жаловались на боль и/или тугоподвижность суставов в связи с поражением позвоночника, 27 больных и 10 лиц в контроле страдали постоянными болями в спине [22]. Подобное утолщение имело место и у больных, вылеченных от акромегалии, что наводит на мысль о том, что даже длительная нормализация уровней ГР и ИФР-1 только частично способствует обратимости артропатии при акромегалии.

Данные о распространенности переломов костей при акромегалии ограничены [62]. Однако более высокая частота рентгенологических деформаций позвонков наблюдается у женщин в постменопаузе с активной акромегалией, по сравнению с женщинами в постменопаузальной популяции [62]. Это говорит о том, что акромегалия связана с повышенным риском остеопоротических переломов позвонков, хотя они часто не диагностируются и не обнаруживаются [64]. В исследованиях Kang S. C соавт (2007) возникновение деформаций позвонков при акромегалии коррелирует с продолжительностью активного заболевания и с сывороточным уровнем ИФР-I, но не с МПК, и встречается у пациентов с нормальной или минимальной МПК [27]. Giuseppina P с соавт. (2011) выявляли переломы позвонков у больных акромегалией с нормальной МПК, независимо от пола [31]. Вопрос остеопоротических переломов у больных акромегалией требует дальнейшего изучения. По данным Biermasz N. R. с соавт. (2004) распространённость случаев самообращения больных акромегалией по поводу заболеваний суставов остаётся высокой, несмотря на успешность длительного её лечения [18]. Эти проблемы являются показателем ухудшения качества жизни таких больных.

Данные о МПК при акромегалии разноречивы, при этом в ходе разных исследований отмечается повышенная МПК у больных с активной формой акромегалии [45], такая же МПК как в контрольных группах или даже сниженная МПК у больных с сопутствующим гипогонадизмом [72]. Основанием для вариабельности МПК при акромегалии могут служить разные факторы. Во-первых, у больных акромегалией часто развивается остеоартрит со структурными модификациями позвоночника, к числу которых относятся образование остеофита и гипертрофия дугоотросчатых суставов, которая может приводить к переоценке величин МПК, измеренными в пояснично-крестцовом отделе позвоночника [32,60,62]. Далее, величины МПК посредством ДЕХА при акромегалии могут быть недооценены в связи с увеличением костей, вызванном избытком ГР. Однако у большинства больных акромегалией МПК была нормальной или повышенной даже при более широких костях, что согласуется с представлением о том, что избыток ГР может способствовать повышению МПК более чем в одной области костей [66]. Интересно отметить, что анаболические эффекты ГР наблюдались не только в кортикальной части, ни и в микроархитектонике трабекулярной части кости [45,51]. С помощью ДЕХА нельзя различить кортикальную и трабекулярную составляющие кости, более того на результаты сильно влияет разное распределение этих составляющих в различных областях скелета [51]. Соответственно, проведённый авторами статьи мета-анализ показал более высокую МПК в шейке бедра (то есть, области с преобладанием кортикальной составляющей) у больных акромегалией по сравнению с контролем. Гонадный статус явился ещё одним фактором, потенциально влияющим на МПК при акромегалии [51]. Проведённый Mazziotti G. C соавт (2015) мета-анализ показал, что у больных с гипогонадизмом была более

низкая МПК в пояснично-крестцовой области позвоночника и шейке бедра, чем у больных с нормальной функцией половых желез [51].

Полностью влияние избытка гормона роста на минеральную плотность кости не изучено [46]. Было подтверждено, что МПК таких отделов, как поясничный отдел позвоночника и шейка бедра у больных с активной формой акромегалии повышена. Результаты многих исследований позволяют предположить, что масса кортикального вещества кости при акромегалии увеличивается, тогда как масса губчатого вещества кости больших изменений не претерпевает, указывая на то, что действие ГР опосредуется также и локально продуцируемыми ИФР [71]. Результаты недавних исследований показывают низкую МПК (и даже остеопороз) у лиц с активной и контролируемой акромегалией. По данным Madiera M. с соавт. (2020) почти 30% исследуемых больных акромегалией имели коэффициент по Z-шкале ниже -2 СО (Стандартных Отклонений) и почти у 40% лиц старше 50 лет обнаруживался остеопороз [33]. Guiseppina P. с соват. (2011) наблюдали значительное снижение величины МПК у 42% больных, у которых, независимо от состояния половых желёз, регистрировались более низкие показатели по Т-шкале для шейки бедра [31]. В ходе исследования Madiera M. с соавт. (2013) был провели сравнительный анализ показателей МПК у больных с активной формой акромегалии и различным состоянием половых желёз [45]. Более высокие показатели по Т-шкале наблюдались у больных с активной формой акромегалии и нормально функционирующими половыми железами в отличие от больных с контролируемой акромегалией и сниженной функцией половых желёз, и у большинства больных с выявленным остеопорозом наблюдалась именно сниженная функция половых желёз.

Влияние состояния функции половых желёз на МПК у больных акромегалией остаётся неясным. В ходе нескольких исследований [18,72] было показано положительное влияние нормально функционирующих половых желёз на МПК, результаты же других исследований [37] были противоречивыми, а МПК была высокой независимо от функции половых желёз. По данным Ueland T. С соавт. (2016), связь между функцией половых желёз и МПК была выявлена посредством однофакторного анализа, а проведённый мультивариантный анализ подтвердил важность таких показателей, как возраст и пол. Возраст и пол могут считаться основными определяющими факторами ремоделирования кости, это касается и практически здоровых людей и лиц с недостаточностью гормона роста и больных акромегалией, Среди мужчин увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника было выявлено у 15,8%, а среди женщин – у 5,6% [26]. Похожие результаты были получены в исследовании Zdenko K. С соавт (2012) при оценке этого показателя в области шейки бедра: у 11% мужчин и 3% женщин. Судя по имеющимся данным, МПК не является подходящим маркером при оценке риска переломов [27].

Половые гормоны играют важную роль в сохранении плотности и микроструктуры кости, в особенности, в трабекулярных костях, а губительное влияние гипогонадизма на микроструктуру кости (повышенные показатели, измеренные с помощью ККТ-вр) было показано у женщин в период постменопаузы [58,59]. В исследовании, проведённом Madeira M. с соавт. (2013 г.), гипогонадизм также оказался фактором, влияющим на микроструктуру трабекулярной кости при акромегалии [3,45].

НТГ или СД – это хорошо известные сопутствующие заболевания и осложнения акромегалии [19], которые выявляются в 50% случаев на момент постановки диагноза [25, 57]. Результаты некоторых клинических испытаний показывают, что, несмотря на повышенную частоту определённых типов переломов, у больных сахарным диабетом 2-го типа обнаруживаются эквивалентные или даже более высокие величины [57,69]. МПК по сравнению с лицами контрольной группы такого же пола и возраста [53]. Пользуясь ККТ-сВР, Burghardt с соавт

(2010) выявили, что сахарный диабет 2-го типа может быть связан с недостаточным перераспределением костной массы и недостаточной компенсацией для повышенной костной массы, которая характеризуется потерей интракортикального слоя кости, что является противовесом повышения плотности трабекулярного компонента [19].

Таким образом, ось ГР/ИФР-1 играет важную роль в сохранении костной массы, в то же время длительная гиперсекреция ГР приводит к тяжелым, порой необратимым осложнениям КСС. Обзор проведенных исследований показывает, что исследования в этом направлении являются противоречивыми. Так, результаты последних исследований наводят на мысль, что МПК у больных с активной формой акромегалии уменьшается. Как уже говорилось выше, определённую связь с МПК имеет такой показатель, как функция половых желёз. Так среди больных с контролируемой акромегалией, у которых ухудшена функция половых желёз, распространённость остеопороза повышена по сравнению с таковой среди больных с неконтролируемой акромегалией. При оценке состояния больного акромегалией учитывать такие показатели, как место измерения МПК, состояние функции половых желёз, возраст, пол и стадия заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, С. 14-55.
2. Молитвословова Н. Н. ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. - 2011. - №57(1).- С. 46-59.
3. Потешкин Ю.Е. «Композиционный состав тела (тощая, жировая и костная ткань) и минеральная плотность костей у больных акромегалией» Диссерт на соиск. Уч. Ст. канд.м.н., Москва, 2014, стр 13-15
4. Пронин В.С., Пронин Е.В. Международные консенсусные соглашения по диагностике и лечению акромегалии // Аналитические обзоры: Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Том 8, № 1.
5. Самородская И.В., Болотова Е. В., Бойцов С. А. Актуальные вопросы классификации ожирения //Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 103–110
6. Холикова А.О. Соматотропиномы: клинико-эпидемиологические аспекты, частота осложнений, оценка эффективности лечения по Республике Узбекистан //Автореферат на диссертационную работу. - 2019. - С. 7-12.
7. Чих И.Д., Триголосова И.В., Древаль А.В., Триголосов А.В. Новообразования при акромегалии // Альманах клинической медицины. 2016.- №44 (5). - С. 568–579.
8. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD (2016) Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. Pituitary 19(4):448–457

9. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R (2015) The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol 173(5):655–664.

10. Ajmal A, Haghshenas A, Attarian S, Barake M, Tritos NA, Klibanski A, Miller KK & Nachtigall LB. The effect of somatostatin analogs on vitamin D and calcium concentrations in patients with acromegaly. Pituitary 2014 17 366–373

11. Altinova AE, Ozkan C, Akturk M, Gulbahar O, Yalcin M, Cakir N & Toruner FB. Vitamin D-binding protein and free vitamin Dconcentrations in acromegaly. Endocrine 2016 52 374–379.

12. Andrea Giustina, Gherardo Mazziotti, and Ernesto Canalis Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton/ Endocr Rev. 2008 Aug; 29(5): 535–559.

13. Ariel L. Barkan. Acromegalic Arthropathy// Pituitary 4: 263–264, 2001.

14. Arosio M, Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada // Clin Endocrinol (Oxf). - 2013.- Jul; 79(1).- C.79-85.

15. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E et al (2012) Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. Eur J Endocrinol 167(2):189–198

16. Belaya Z, Grebennikova T, Melnichenko G, Nikitin A, Solodovnikov A, Brovkina O, Grigoriev A, Rozhinskaya L, Lutsenko A & Dedov I. Effects of active acromegaly on bone mRNA and microRNA expression patterns. European Journal of Endocrinology 2018 178 353–364.

17. Ben-Shlomo A., M. C. Sheppard, J. M. Stephens, S. Pulgar, and S. Melmed Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control/ Pituitary. 2011 September; 14(3): 284–294.

18. Biermasz N. R., Van Thiel S. W., Pereira A. M. et al., "Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess," Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 89, no. 11, pp. 5369–5376, 2004.

19. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV , et al. . High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab . 2010;95(11):5045–5055.

20. Canalis E The fate of circulating osteoblasts. N Engl J Med 2005; 352:2014–2016

21. Capatina C, Wass J.A. 60 years of neuroendocrinology: acromegaly// J Endocrinol. - 2015.-№ 226.- C.141–160.

22. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S . et all. Acromegaly// Nat Rev Dis Primers.- 2019.- № 5(1).- C.20-24

23. Constantin T, Tangpricha V, Shah R, Oyesiku NM, Ioachimescu OC, Ritchie J & Ioachimescu AG. Calcium and bone turnover markers in acromegaly: a prospective, controlled study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2017 102 2416–2424.

24. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ. et all. Acromegaly incidence, prevalence, complications, and long-term prognosis: a nationwide cohort study // Eur J Endocrinol.- 2016.- 175(3). C.181-190.

25. Dal J, List E.O, Jørgensen JO, Berryman D.E Glucose and fat metabolism in acromegaly: from mice models to patient care// Neuroendocrinology.- 2016.-№103(1).- C.96–105.

26. Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, Valenti MT, Mottes M, Francia G & Davi MV. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. Pituitary 2018 21 56–2164.

27. Dalzell N, Kaptoge S, Morris N, et al. Bonemicro-architecture and determinants of strength intheradius and tibia: age-relatedchanges in a population-based study of normal adults measured with highresolution pQCT. Osteoporos Int. 2009;20(10):1683–1694.

28. De Mambro VE, Le PT, Guntur AR, Maridas DE, Canalis E, Nagano K, Baron R, Clemmons DR & Rosen CJ. Igfbp2 deletion in ovariectomized mice enhances energy expenditure but accelerates bone loss. Endocrinology 2015 156 4129–4140.

29. Dreval A.V., Trigolosova I.V., Misnikova I.V. et all. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly// Endocr Connect.- 2014.-№ 3.-C.93–98

30. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update// Endocr Rev.- 2019.- 40(1).-C.268-332.

31. Giuseppina P., Graziella B., Laura I. et al., "Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients," Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism, vol. 8, no. 3, pp. 37–43, 2011.

32. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A. et all. A consensus on criteria for cure of acromegaly// J Clin Endocrinol Metab. - 2010.-95 (7).-C. 3141–3148.

33. Giustina, A. et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial// Eur. J. Endocrinol. -2020.-№ 161.-C. 331–338.

34. Giustina, A. et all. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly// Nat. Rev. Endocrinol.- 2014.- № 10.- C. 243–248.

35. Halupczok-Zyla J, Jawiarczyk-Przybylowska A & Bolanowski M. Patients with active acromegaly are at high risk of 25(OH)D deficiency. Frontiers in Endocrinology 2015, 6, 89.

36. Hong AR, Kim JH, Kim SW, Kim SY & Shin CS. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. Osteoporosis International 2016 27 1123–1129.

37. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir H.A. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013// Pituitary.- 2015.-№ 18.- C.803–807.

38. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA (2015) The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. Pituitary 18:803–807

39. Kamenicky P, Mazziotti G, Lombes M, Giustina A & Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. Endocrine Reviews 2014 35 234–281.

40. Killinger Z. Osteoarticular changes in acromegaly // Int. J. Endocrinol. - 2012.-T. 2012.

41. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. Histochemistry and Cell Biology 2018 149 313–323.

42. Kuzma M, Vanuga P, Sagova I, Pavai D, Jackuliak P, Killinger Z, Binkley NC, Winzenrieth R, Genant HK & Payer J. Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. European Journal of Endocrinology 2019 180 201–211.

43. Lavrentaki Aikaterini , Alessandro Paluzzi, John A. H. Wass, and Niki Karavitaki. Epidemiology of acromegaly: review of population studies // Pituitary. 2017; 20(1): 4–9.

44. Lim SV, Marenzana M, Hopkinson M, List EO, Kopchick JJ, Pereira M, Javaheri B, Roux JP, Chavassieux P, Korbonits M et al. Excessive growth hormone expression in male GH transgenic mice adversely alters bone architecture and mechanical strength. Endocrinology 2015 156 1362–1371.

45. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonca LM, Gadelha MR & Fleiuss de Farias ML. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013, 98(4):1734–1741

46. Madeira M, Neto LV, Torres CH, de Mendonca LM, Gadelha MR & de Farias ML. Vertebral fracture assessment in acromegaly. Journal of Clinical Densitometry 2013 16 238–243.

47. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, Doglietto F, Mazziotti G, Maroldi R & Giustina A. High-resolution- cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures.Endocrine 2016 54 532–542.

48. Maione L[1], Chanson P[2]. National acromegaly registries. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Mar 6. pii: S1521-690X(19)30007-7. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.

49. Maridas DE, DeMambro VE, Le PT, Nagano K, Baron R, Mohan S & Rosen CJ. IGFBP-4 regulates adult skeletal growth in a sex-specific manner. Journal of Endocrinology 2017 233 131–144.

50. Maruotti N, Corrado A & Cantatore FP. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. Journal of Cellular Physiology 2017 232 2957–2963.

51. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, Floriani I & Giustina A. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015 100 384–394.

52. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L & Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013 98 3402–3410.

53. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, Doga M, Gazzaruso C, De Marinis L & Giustina A. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly.Endocrine 2011 40 102–108.

54. Mazziotti G, Maffezzoni F & Giustina A. Vitamin D-binding protein: one more piece in the puzzle of acromegalic osteopathy? Endocrine 2016, 52, 183–186.

55. Mazziotti Gherardo [1,2], Andrea G A Lania[1,2] and Ernesto Canalis[3] Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment// European Journal of Endocrinology (2019) 181, R45–R56

56. Melmed S., F. F. Casanueva, A. Klibanski, M. D. Bronstein, P. Chanson, S. W. Lamberts, C. J. Strasburger, J. A. H. Wass, and A. Giustina A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complicationsPituitary. 2013; 16(3): 294–302.

57. Melton L J, Riggs BL, Leibson CL , et al. A bone structural basis for fracture risk in diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4804–4809.

58. Nicks KM, Amin S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relationship of age to bone microstructure independent of areal bone mineral density. J Bone Miner Res. 2012;27(3):637–644

59. Nishiyama KK, Macdonald HM, Buie HR, Hanley DA, Boyd SK. Postmenopausal women with osteopenia have higher cortical porosity and thinnercorticesatthedistalradiusandtibiathanwomen with normala BMD:aninvivoHR-pQCTstudy.JBoneMinerRes. 2010;25(4):882–890

60. Örük G, Tarhan F, Argın M, Özmen M. Is every joint symptom related to acromegaly? Endocrine. 2013; 43:404–411.

61. Ozer FF, Dagdelen S & Erbas T. Relation of RANKL and OPG levels with bone resorption in patients with acromegaly and prolactinoma. Hormone and Metabolic Research 2018 50 562–567.

62. Romijn JA. Acromegalic arthropathy: current perspectives. Endocrine. 2013; 43:245–246.

63. Silva PPB, Amlashi FG, Yu EW, Pulaski-Liebert KJ, Gerweck AV, Fazeli PK, Lawson E, Nachtigall LB, Biller BMK, Miller KK et al. Bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly. European Journal of Endocrinology 2017 177 409–420.

64. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH 2007 Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. Osteoporos Int 18:761–770

65. Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., Holmberg E., Ragnarsson O., Rosén T., Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011 // Eur J Endocrinol. - 2014. - № 171 (4). – P. 519–526.

66. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. Osteoporos Int . 2007;18:427–444.

67. Wassenaar M. J. E., Biermasz N. R., Hamdy N. A. T. et al., "High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly," European Journal of Endocrinology, vol. 164, no. 4, pp. 475–483, 2011

68. Xi G, Wai C, DeMambro V, Rosen CJ & Clemmons DR. IGFBP-2 directly stimulates osteoblast differentiation. Journal of Bone and Mineral Research 2014 29 2427–2438.

69. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M , Kaji H , Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. J Bone Miner Res. 2009; 24:702–709.

70. Zamira Y. Khalimova, Adliya O. Kholikova, Umida A. Mirsaidova, Dildora H. Abidova Prevalence of Acromegaly in the Republic of Uzbekistan American Journal of Medicine and Medical Sciences p-ISSN: 2165-901X e-ISSN: 2165-9036 2019; 9(8): 293-297/

71. Zdenko Killinger, Martin Kužma, Lenka Sterančáková, and Juraj Payer. Osteoarticular Changes in Acromegaly //International Journal of Endocrinology Volume 2012, Article ID 839282, 7 pages doi:10.1155/2012/839282

72. Zgliczynski W, Kochman M, Misiorowski W, Zdunowski P 2007 In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH excess, gonadal function and gender. Neuro Endocrinol Lett 28:621–628